

## Réactivité de l'organozincique dérivé de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle

N. El Alami, C. Belaud et J. Villieras

*Laboratoire de Synthèse Organique Sélective et Matériaux, Unité Associée au C.N.R.S., No. 475,  
Faculté des Sciences et Techniques, 2, rue de la Houssinière, F-44072 Nantes Cédex 03 (France)*

(Reçu le 19 février 1988)

### Abstract

The organozinc derivative (**2a**) of ethyl  $\alpha$ -bromomethyl acrylate is not nucleophilic towards haloalkanes but can be alkylated with chlorotrimethylsilane. **2a** is unreactive towards carbon–oxygen single bonds and is unsuitable for conjugate addition ( $\alpha$ -enones and  $\alpha,\beta$ -ethylenic esters). Its acylation can be carried out in DME in the presence of palladium(0) catalyst. Reactions with carbon–oxygen and carbon–nitrogen double bonds permit the preparation of  $\alpha$ -methylene  $\gamma$ -butyrolactones and lactams without the formation of side-products. This route is especially suitable for reactions with substrates such as imines that are both nucleophilic and electrophilic.

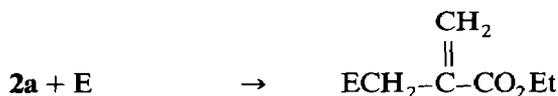
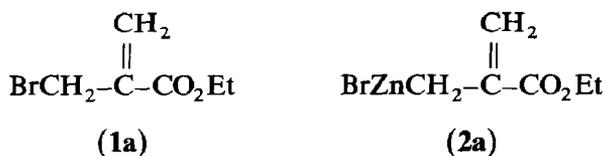
### Résumé

L'Organozincique **2a** dérivé de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle ne présente pas de réactivité nucléophile vis à vis des haloalcane mais peut être alkylé avec le chlorure de triméthylsilane. **2a** ne réagit pas avec la liaison simple C–O et ne peut être utilisé dans les additions conjuguées ( $\alpha$ -énones et esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques). Son acylation peut être réalisée dans le DME en présence de catalyseur tel que le palladium(0). Sa réactivité avec les doubles liaisons C=O et C=N permet de préparer les  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactones et lactames en évitant la formation de produits secondaires. Il est spécialement adapté pour la réaction avec des substrats présentant à la fois des réactivités nucléophiles et électrophiles telles que les imines.

---

Dans une publication précédente [1] nous avons décrit la préparation et l'isolement de l'organozincique allylique **2a** dérivé de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle

(1a). Nous examinons ici sa réactivité vis à vis de divers agents électrophiles en présence de catalyseurs habituellement utilisés avec les organozinciques. Nous en



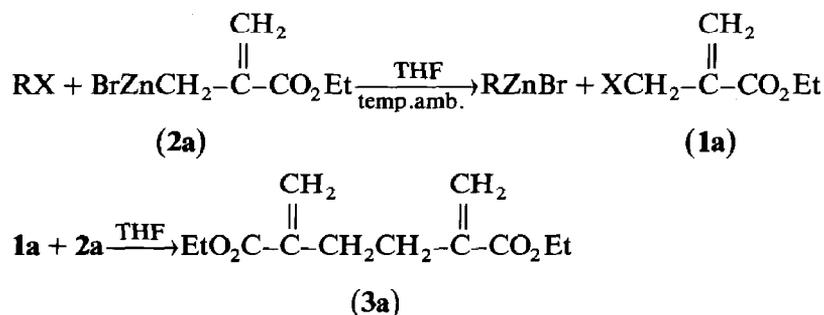
étudierons successivement: L'alkylation, l'acylation, l'addition sur les cétones, les imines et les nitriles.

### (A) Alkylation

#### (1) Réaction avec les composés halogénés

Il est bien connu que les réactifs organozinciques allyliques permettent l'alkylation des composés halogénés très réactifs [2]. De plus, l'alkylation des halogénures vinyliques et aromatiques peu réactifs, peut être réalisée en utilisant des organozinciques en présence de catalyseurs [3].

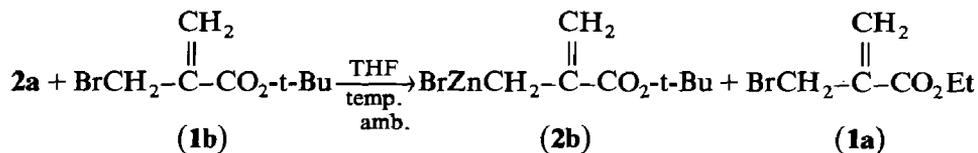
On remarque en général que l'organozincique 2a de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle ne se présente pas comme un réactif alkylant ayant un grand intérêt synthétique, car il est inactif vis à vis des haloalcanes. En présence d'halogénures plus réactifs, on observe en particulier la réaction de duplication du motif organique selon le processus réactionnel simplifié suivant:

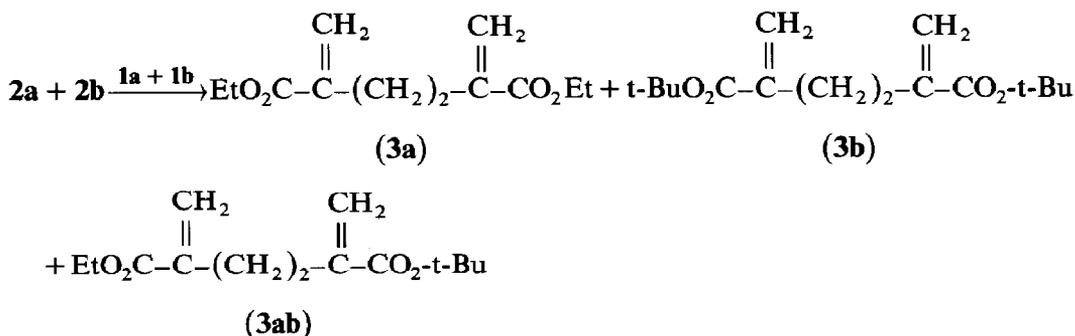


(X = Br, I)

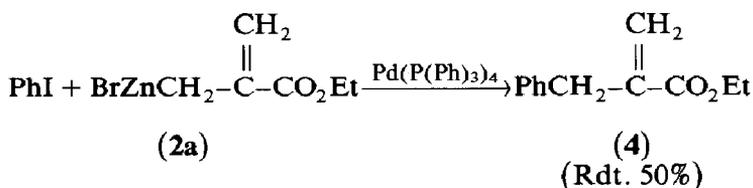
Il ne peut donc être condensé sur des halogénures très réactifs tels que l'éther chlorométhyle, l'iodure de méthyle, les halogénures benzyliques et allyliques même en présence de catalyseurs au palladium:  $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{Ph})_3)_2$ .

Il est cependant intéressant de noter l'alkylation par les bromoesters allyliques du type  $\alpha$ -bromométhyl acrylate. Avec ces composés on observe la formation des trois diesters correspondant à des condensations mixtes ou symétriques. Cette réaction correspond à un échange halogène-métal extrêmement rapide suivi de couplage.





L'organozincique **2a** solvaté dans le THF ne réagit pas avec l'iodobenzène. Cependant, en présence de catalyseur palladié, la réaction donne le composé d'arylation attendu, mais avec un rendement médiocre (50%), accompagné des sous-produits habituels: diester **3a** et biphényle.

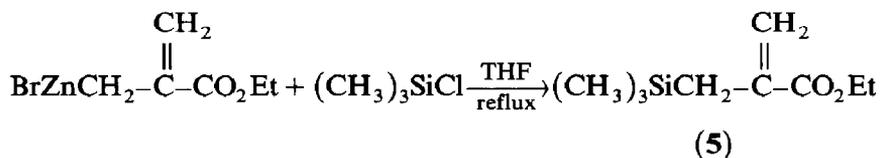


## (2) Silylation

L' $\alpha$ -(triméthylsilyl) méthyl acrylate d'éthyle (**5**) a été décrit comme étant un intermédiaire très intéressant dans la synthèse d' $\alpha$ -méthylène lactones [4]. Cependant sa préparation est très laborieuse et coûteuse [4,5] (utilisation de chlorométhyl triméthylsilane).

Dans les conditions de Barbier, la réaction entre l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle **1a** et le triméthylchlorosilane en présence de zinc dans le THF ou dans le mélange benzène/éther [6] ne fournit que le diester de duplication **3a**.

En revanche, à partir de l'organozincique préparé préalablement dans le THF, l'alkylation par le triméthylchlorosilane s'effectue avec un rendement de 55% [1].



## (3) Substitution de la liaison C-O

Nous nous sommes particulièrement intéressés à ce type de réaction. En effet, l'alkylation d'un époxyde avec l'organozincique de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle (**2a**) pourrait nous permettre d'accéder directement aux  $\alpha$ -méthylène  $\delta$ -valérolactones.

Cependant, dans nos conditions expérimentales, le motif époxyde ne semble pas réagir sélectivement avec l'organozincique **2a** même en présence d'assistance électrophile (acide de Lewis:  $\text{BF}_3$ -éthérate). Dans chacune des réactions, nous avons récupéré une proportion importante de diester **3a** avec de nombreux composés variés non identifiables.

De même, l'activation par un organolithien (formation du diallyl zinc) [7], suivie de l'addition d'oxyde de propylène ne permet pas l'alkylation sélective de la fonction époxyde.

Dans une étude récente Miginiac et coll. [8] ont montré que l'action des organozinciques allyliques ou du réactif de Reformatsky du bromoacétate d'éthyle sur les orthoformiates mixtes tel que l'orthoformiate de diéthyle et de phényle s'effectue avec de bons rendements pour former les acétals correspondants.

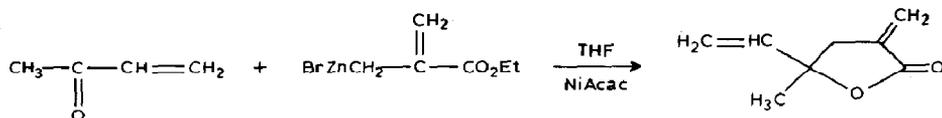


A partir de **2a** en prenant certaines précautions, on n'observe aucune substitution.

#### (4) Addition conjuguée de **2a**

Il est bien connu que les organozinciques sont des réactifs de choix pour effectuer des additions conjuguées sur des oléfines électrophiles [9]. Dans le cas présent, le réactif **2a** s'est révélé incapable de s'additionner sur ces doubles liaisons quelle que soit la fonction électrophile associée, en présence ou non des catalyseurs connus pour favoriser l'addition 1,4, tels que NiAcac et CuCN. On observe en général la réaction de duplication habituelle de **2a** en diester **3a**.

Par contre, avec la méthylvinylcétone, seule l'addition 1,2 est observée avec formation quantitative de l' $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactone correspondante. Un résultat comparable a été obtenu par Ohler, qui dans les conditions de Barbier n'observe que l'addition 1,2 sur la méthylstyryl cétone, avec formation presque quantitative de l' $\alpha$ -méthylène butyrolactone correspondante. En présence d'acétyl acétonate de nickel (NiAcac), aucune trace d'addition 1,4 n'a été observée.



## (B) Acylation

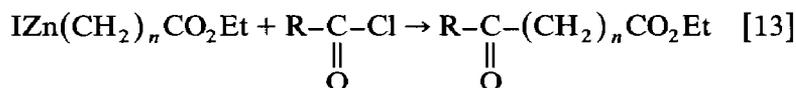
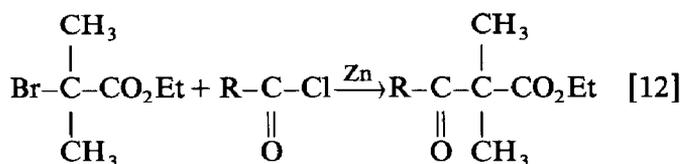
Nous avons montré précédemment que la réaction de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle avec les chlorures d'acide et les nitriles en présence de zinc conduit directement à la formation de composés résultant de la double condensation sur la fonction électrophile [10] sans possibilité d'isoler l'intermédiaire réactionnel. Nous en avons déduit l'intérêt que pourrait présenter l'isolement du réactif organozincique **2a** pour préparer le composé d'acylation. Nous avons étudié successivement la condensation de **2a** avec les chlorures et les anhydrides d'acides, puis avec les nitriles.

### (1) Chlorures et anhydrides d'acides

L'acylation des organométalliques par les chlorures d'acides par l'intermédiaires des organozinciques est connue depuis de nombreuses années [11]. Ainsi la préparation des cétones à partir de chlorures d'acides et d'organomagnésiens peut être effectuée après addition de chlorure de zinc (passage aux organozinciques).

De même, les réactifs de Reformatsky dérivés de l' $\alpha$ -bromoisobutyrate d'alkyle

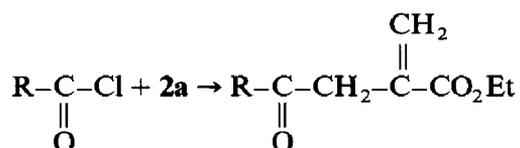
[12], les homoénoates et les bishomoénoates [13] sont connus pour donner sélectivement les cétones fonctionelles correspondantes.



$n = 2$ , homoénoate;  $n = 3$ , bishomoénoate

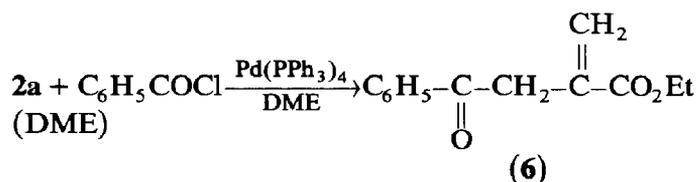
Par ailleurs, l'utilisation de catalyseur palladié dans le couplage chlorures d'acide-organozinciques a été largement étudiée [14].

Dans notre cas, vu les résultats obtenus dans les conditions de Barbier on pouvait espérer isoler le composé correspondant à la monocondensation [10].



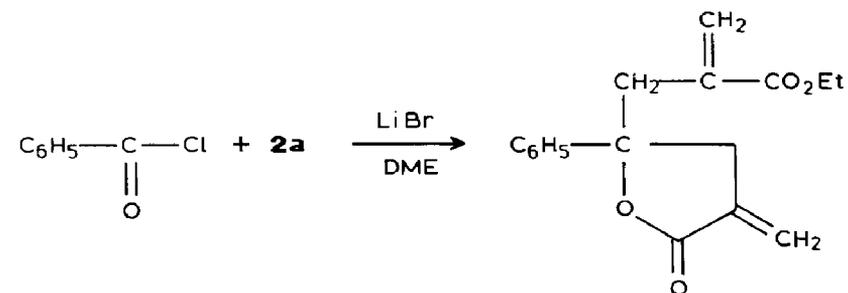
En fait, l'addition d'un chlorure d'acide en présence ou en absence de catalyseurs palladiés tels que  $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph}_3))_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{Ph}_3))_2$  ou en présence de sels cuivreux dans le THF ne conduit jamais à l'obtention du dérivé de monoacylation. Les composés de bis-addition ne sont pas non plus formés. Dans ces conditions, seule l'oxydation (duplication) du réactif organométallique a pu être notée.

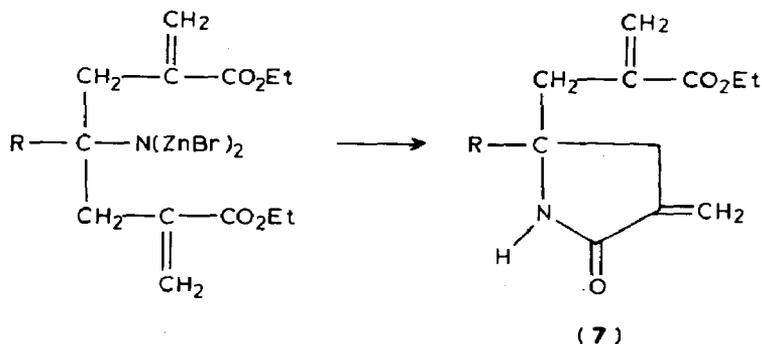
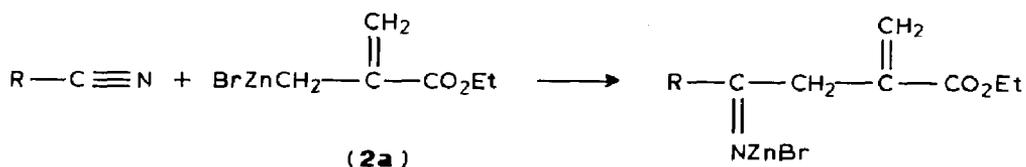
Dans le DME, l'acylation de **2a** peut cependant être réalisée en présence de catalyseur palladié ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ). La cétone correspondante est alors obtenue avec un rendement de 50%.



(Rdt. 50%)

Par contre en présence de bromure de lithium, la condensation de l'organozincique **2a** avec le chlorure de benzoyle conduit à l' $\alpha$ -méthylène lactone résultant de la double condensation avec un rendement médiocre (Rdt. 30%).





( R = Ph , 90% ;  
R = CH<sub>3</sub> , 72% )

Enfin avec les anhydrides d'acide aucune réaction n'a été observée.

## (2) Réaction avec les nitriles

Le réaction des nitriles avec les organozinciques allyliques [15] ou les réactifs de Reformatsky [16] a été largement exploitée dans la synthèse des cétones fonctionnelles.

L'acylation de l'organozincique allylique 2a par les nitriles ne permet pas d'isoler l'intermédiaire réactionnel (iminozincique) sous forme de cétone. En fait, quand on met en présence des quantités équimoléculaires d'organozincique 2a et de nitrile avec ou sans catalyseur de palladium, même à basse température ( $-30^\circ C < T < 0^\circ C$ ), on n'isole que le produit de bis-allylation de la liaison  $C\equiv N$  qui se cyclise en  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -lactame, la réaction étant incomplète. Avec deux équivalents d'organozincique 2a pour un équivalent de nitrile la réaction se fait pratiquement avec les mêmes rendements que ceux obtenus en opérant dans les conditions de Barbier [10].

Cette observation est en faveur d'un mécanisme d'addition de l'organozincique 2a sur l'iminozincique intermédiaire, suivie de cyclisation en  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactames 7.

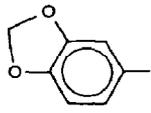
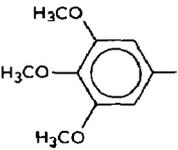
## (C) Addition sur les liaisons C=O et C=N

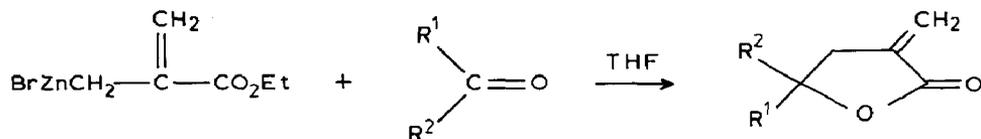
### (1) Réaction avec les cétones et les aldéhydes: synthèse d' $\alpha$ -méthylène $\gamma$ -butyrolactones (8)

L'organozincique de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle (2a) préalablement isolé, s'additionne sur les fonctions carbonylées pour conduire directement à la formation des  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactones correspondantes et ceci avec d'excellents rendements.

Tableau 1

Résultats obtenus suivant deux méthodes de préparation des  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -lactones

| Composé | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | Rdt. <sup>a</sup> en 8 (%) selon la méthode |                             |
|---------|---|-----------------|---|-----------------------------|
|         |   |                 | une étape<br>[17,18]                        | deux étapes<br>(ce travail) |
| a       |  | H               | 69  | 92                          |
| b       |  | H               | 51  | 30                          |
| c       | Ph  | H               | 77  | 88                          |
| d       | CH <sub>2</sub> =CH   | CH <sub>3</sub> | 67  | 87                          |
| e       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>                                 | H               | 88  | 90                          |
| f       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>                                 | CH <sub>3</sub> | 75  | 93                          |

<sup>a</sup> Rendement en produit pur isolé, par rapport au composé carbonylé.

Cette méthode en deux temps peut être comparée à celle proposée par Ohler et collaborateurs qui ont préparé les  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -lactones pour la première fois à partir de l' $\alpha$ -(bromométhyl)acrylate d'éthyle dans les conditions de Barbier [17]. Cette excellente méthode a largement été utilisée depuis [18]. Il est intéressant de comparer la technique de Ohler à celle mettant en oeuvre l'organozincique **2a** préalablement préparé, cette dernière pouvant être effectuée à température ambiante, évitant ainsi la dégradation de composés carbonylés fragiles en présence de zinc et de sels de zinc à température plus élevée (40 °C). Le Tableau 1 présente les résultats obtenus.

On constate en général que les rendements des réactions effectuées en deux étapes sont meilleurs mis à part le cas du triméthoxy-3,4,5 benzaldéhyde dont la réactivité électrophile est très faible.

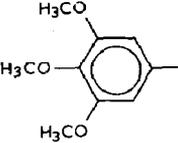
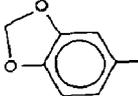
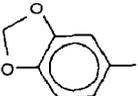
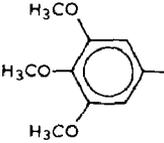
Par ailleurs, les produits bruts des réactions ne sont pas souillés par les sous produits habituels formés lors de la réaction en une étape (en particulier le produit de duplication de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle (**3a**)). Il en résulte une purification extrêmement aisée qui évite une chromatographie sur colonne.

## (2) Réaction avec les imines: synthèse d' $\alpha$ -méthylène $\gamma$ -butyrolactames

Les améliorations les plus sensibles ont été obtenues lors de la condensation de l'organozincique allylique **2a** avec les imines de cétones et d'aldéhydes. En effet, l'absence totale d' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle (**1a**), réactif très électrophile, dans le milieu réactionnel, élimine toutes les réactions secondaires (formation de sel

Tableau 2

Synthèse d' $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactames à partir des composés 2a-2d et d'imines très nucléophiles

| Composé | Imine   |   | Rdt. <sup>a</sup> de réaction en 9 (%) |             |
|---------|---|---|--|-------------|
|         | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | une étape                              | deux étapes |
| a       |  | H   | 36                                     | 84          |
| b       |  | H   | 35 <sup>b</sup>                        | 82          |
| c       |  | H   | 0                                      | 75          |
| d       |  |  | 0                                      | 91          |

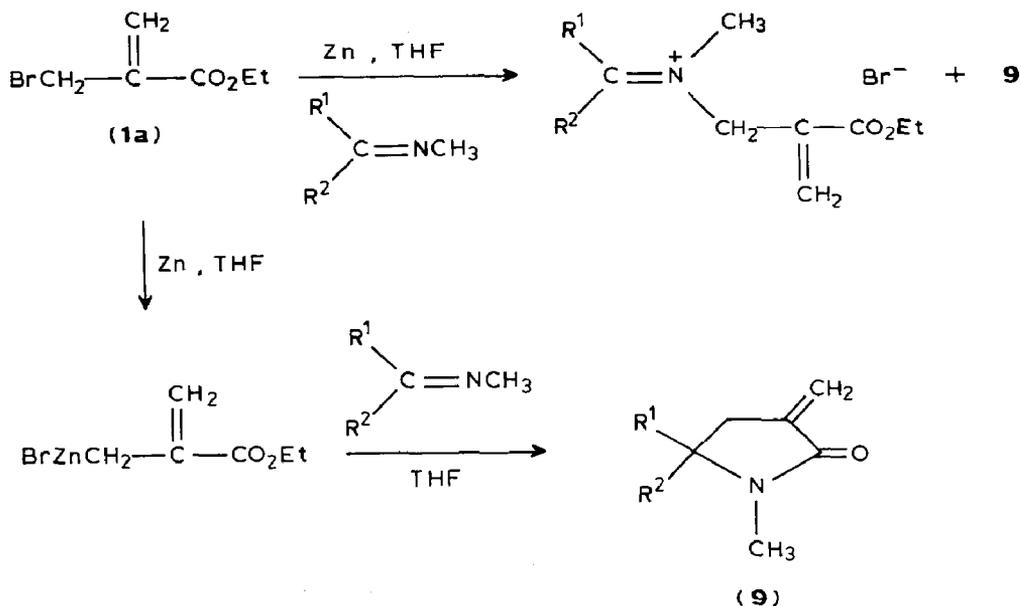
<sup>a</sup> Rendement en produit pur isolé, par rapport à l'imine de départ.<sup>b</sup> Rendement obtenu par addition concomitante des deux réactifs sur le zinc.

d'iminium) et ne permet d'observer que la réaction de l'organozincique. Cette technique aboutit à la formation d' $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactames avec d'excellents rendements à partir d'imines très nucléophiles qui conduisaient précédemment à des rendements très médiocres ou nuls avec la méthode en une étape. Nos résultats sont illustrés dans le Tableau 2 qui résume les rendements obtenus selon les 2 voies.

En conclusion l'étude de la réactivité de l'organozincique dérivé de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle préparé dans le THF a permis de déterminer l'intérêt et les limites de cet organométallique. En particulier son isolement préalable dans des conditions bien précises permet d'éviter la formation de produits secondaires obtenus couramment dans la réaction de type Barbier. La condensation avec les composés carbonylés conduit à des  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -lactones très pures, avec en général des rendements supérieurs à ceux obtenus par la méthode d'Ohler. Mais l'intérêt réside surtout dans l'élimination totale du réactif électrophile de départ (le bromure allylique) qui pourrait réagir avec certains substrats présentant la double réactivité nucléophile-électrophile. Ainsi la condensation jusqu'ici impossible avec certaines imines est maintenant réalisée avec des rendements presque quantitatifs, progrès incontestable mais nécessaire puisque les  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactames formés présentent des propriétés antinéoplasiques (en cours d'étude).

Ce réactif n'est pas susceptible d'être alkylé hormis avec le triméthyl chlorosilane, ce qui constitue une nouvelle voie d'accès rapide et peu onéreuse de l' $\alpha$ -triméthyl silylméthyl acrylate d'éthyle [4,5].

En présence de catalyseurs Pd<sup>0</sup> on observe en général la duplication du motif méthacryle, cependant l'iodobenzène peut être allylé dans ces conditions.



Ce réactif est tout à fait inerte vis à vis des liaisons simples carbone-oxygène. Il n'est pas susceptible de s'additionner en 1,4 sur les  $\alpha$ -énones et les esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques. En présence d' $\alpha$ -énone seule l'hydroxy allylation est observée.

Enfin il n'est pas réactif vis à vis des esters. Il se dégrade en présence de chlorure d'acide (sauf s'il est condensé dans le DME en présence de catalyseur palladié  $\text{Pd}^0$  et s'additionne 2 fois sur les triples liaisons  $\text{C}\equiv\text{N}$  avec formation des  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -lactames substitués par un groupe méthacryle.

Nous verrons dans un prochain mémoire que cette stabilité reconstruite vis à vis de certaines fonctions, si elle paraît assez étonnante, fait néanmoins de l'organozincique de l' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle un outil remarquable au niveau de la chimio sélectivité sur des molécules polyfonctionnelles.

## Partie expérimentale

Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote.

Le tétrahydrofurane (THF) après traitement pendant plusieurs jours sur potasse, est distillé sur naphthalène-sodium et conservé sur tamis moléculaire.

Le zinc 30 mesh commercialisé par Janssen, est lavé rapidement avec l'acide chlorhydrique 2N, puis successivement avec eau, alcool, acétone et éther.

Les chromatographies sont effectuées sur gel de silice Merck (Kieselgel 60 70-230 mesh ASTM), les solvants utilisés sont préalablement purifiés.

La structure des composés obtenus a été établie par RMN du  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  respectivement sur appareils Hitachi Elmer R24B (60 MHz) et JEOL FX 90Q (22.5 MHz) par IR sur un spectromètre UNICAM SP 1100 et par spectroscopie de masse à l'aide d'un appareil Varian MAT 112 à double focalisation.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur des échantillons en solution dans  $\text{CDCl}_3$ , le TMS servant de référence interne. Les résultats sont décrits comme suit:

déplacement chimique en ppm; multiplicité (s: singulet; d: doublet; d.d: doublet de doublet; t: triplet; q: quadruplet; m: massif); nombre d'hydrogène; constante de couplage en Hz; interprétation.

*Condensation de l'organozincique 2a sur les électrophiles*

Dans toutes les réactions décrites nous avons préparé au préalable le réactif de Reformatsky **2a** à partir de 6.95 g (36 mmol) d' $\alpha$ -bromométhyl acrylate d'éthyle et 3.5 g (53.5 mmol) de zinc 30 mesh dans 10 ml de THF à une température comprise entre 17 et 20 °C [6].

*Condensation sur l'iodobenzène: synthèse de l' $\alpha$ -benzylacrylate d'éthyle (4)*

L'organozincique **2a** fraîchement préparé est ajouté goutte à goutte à 30 mmol d'iodobenzène en solution dans 10 ml de THF en présence de 3% de Pd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h, puis hydrolysé à -30 °C avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après traitement habituel l'huile obtenue est distillée sous pression réduite. Rdt. 50%; Eb. 80 °C/0.4 mmHg;  $n_D^{20}$  1.508. <sup>1</sup>H RMN:  $\delta$ (ppm) 3.63 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>); 5.40 et 6.2 (2t, 2H, H<sub>2</sub>C=C), 7.2 (s, 5H arom). Spectre de masse:  $m/e$  190 ( $M^+$ ).

*Condensation sur le chlorotriméthylsilane: synthèse de l' $\alpha$ -(triméthyl-silyl) méthyl acrylate d'éthyle (5)*

L'organozincique **2a** préparé est transvasé dans une ampoule isobare et additionné goutte à goutte à 3.25 g (30 mmol) de chlorotriméthyl silane dilués dans 15 ml de THF. Une réaction exothermique se déclenche. Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 30 min puis repris avec 30 ml de pentane/éther (10/2). Les sels de zinc sont éliminés par filtration et la solution limpide obtenue concentrée à température ambiante. L'huile résiduelle est distillée sous pression réduite. Rdt. 55%; Eb. 65 °C/13 mmHg. <sup>1</sup>H RMN:  $\delta$ (ppm) -0.02 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.83 (s, 2H, SiCH<sub>2</sub>); 5.23 et 5.93 (2s, 2H, H<sub>2</sub>C=C). Spectre de masse:  $m/e$  186 ( $M^+$ ).

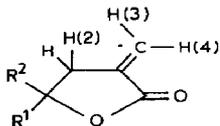
*Condensation sur le chlorure de benzoyle: synthèse du benzoylméthyl acrylate d'éthyle (6)*

A l'organozincique **2a** préalablement préparé dans le DME est ajouté goutte à goutte 30 mmol de chlorure de benzoyle dans 15 ml de DME en présence de 3% de Pd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Une réaction exothermique se déclenche. Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante puis hydrolysé à -30 °C avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après traitement habituel l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice; éluant: hexane/acétate d'éthyle (1/1). Rdt. 50%. <sup>1</sup>H RMN:  $\delta$ (ppm) 3.43 (s, 2H, H<sub>2</sub>CC=O), 5.6 et 6.28 (2s, 2H, H<sub>2</sub>C=C), 6.7 et 7.2 (2m, 5 H arom). IR (film): fréquence des groupements en cm<sup>-1</sup> 1710 (C=O ester); 1730 (C=O cétone). Spectre de masse:  $m/e$  218 ( $M^+$ ).

*Condensation sur les dérivés carbonylés: synthèse d' $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactones (8)*

A l'organozincique **2a** préalablement préparé on introduit goutte à goutte 30 mmol de dérivé carbonylé dans 15 ml de THF. Une réaction exothermique se déclenche. Après la fin de l'addition, le mélange est porté à reflux pendant 15 min,

refroidi à  $-30^{\circ}\text{C}$  et hydrolysé par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après traitement habituel, la purification est achevée par recristallisation ou par distillation. Rappelons que les  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactones brutes sont en général assez propres et par conséquent le recours à une chromatographie sur gel de silice n'est pas nécessaire.



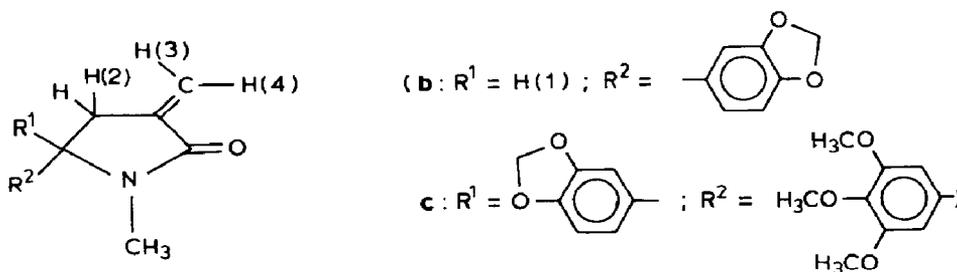
$\alpha$ -Méthylène  $\gamma$ -méthyl  $\gamma$ -vinyl  $\gamma$ -butyrolactone (**8d**) ( $R^1 = \text{méthyl}$ ,  $R^2 = \text{vinyl}$ ). Rdt. 87%; Eb.  $37^{\circ}\text{C}/0.01 \text{ mmHg}$ ;  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta(\text{ppm})$  1.50 (s, 3H,  $R^1$ ); 2.91 (q, 2H, H(2)); 5.03–5.4 et 5.8–6.03 (2m, 3H,  $R^2$ ); 5.66 (t, 1H, H(3)); 6.17 (t, 1H, H(4)). IR film: fréquence du groupement en  $\text{cm}^{-1}$  1750 (C=O lactone). Spectre de masse:  $m/e$  138 ( $M^+$ ).

$\alpha$ -Méthylène  $\gamma$ -isobutyl  $\gamma$ -butyrolactone (**8e**) ( $R^1 = \text{H}(1)$ ,  $R^2 = \text{isobutyl}$ ). Rdt. 90%; Eb.  $74^{\circ}\text{C}/0.01 \text{ mmHg}$ .  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta(\text{ppm})$  0.96 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub> ( $R^2$ )); 1.06–2.13 (m, 3H, CH-CH<sub>2</sub>( $R^2$ )); 2.23–3.40 (m, 2H, H(2)); 4.2 (m, 1H, H(1)), 5.5 (t, 1H, H(3)); 5.96 (t, 1H, H(4)). IR film: fréquence du groupement en  $\text{cm}^{-1}$  1755 (C=O lactone). Spectre de masse:  $m/e$  154 ( $M^+$ ).

$\alpha$ -Méthylène  $\gamma$ -isobutyl  $\gamma$ -méthyl  $\gamma$ -butyrolactone (**7**) ( $R^1 = \text{méthyl}$ ,  $R^2 = \text{isobutyl}$ ). Rdt. 93%; Eb.  $77^{\circ}\text{C}/0.01 \text{ mmHg}$ ;  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta(\text{ppm})$  0.93 (d, 6H, 2 CH<sub>3</sub> ( $R^2$ )); 1.08–2.1 (m, 6H, CH-CH<sub>2</sub> ( $R^2$ ) et ( $R^1$ )) 2.73 (t, 2H, H(2)); 5.5 (t, 1H, H(3)); 6.01 (t, 1H, H(4)). IR film: fréquence du groupement en  $\text{cm}^{-1}$  1755 (C=O lactone). Spectre de masse:  $m/e$  168 ( $M^+$ ).

#### Condensation sur les imines: synthèse d' $\alpha$ -méthylène $\gamma$ -butyrolactames

La condensation de l'organozincique **2a** sur 30 mmol de *N*-méthyl imines se réalise dans les conditions décrites précédemment. La purification des  $\alpha$ -méthylène  $\gamma$ -butyrolactames est achevée par recristallisation.



*Méthyl-1 méthylène-3 (méthylène dioxy-3,4 phényl)-5 pyrrolidinone-2 (b)*. Le produit est recristallisé dans un mélange benzène/éther de pétrole. Rdt. 75%, F  $116^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H RMN}$ :  $\delta(\text{ppm})$  2.33–2.45 (m, 2H, H(2)); 2.8 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4.5 (dd, 1H,  $^3J(\text{H}(1)-\text{H}(2))$  8.50 et 4.25, H(1)); 5.43 (t, 1H, H(3)); 6.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>( $R^2$ )); 6.16 (t, 1H, H(4)); 6.86 (m, 3H arom ( $R^2$ )). IR (KBr): fréquence du groupement en  $\text{cm}^{-1}$  1685 (C=O lactame).

*Méthyl-1 méthylène-3 (méthylène dioxy-3',4' phényl)-5 (triméthoxy-3,4,5 phényl)-5 pyrrolidinone-2 (c)*. Le produit est recristallisé dans le méthanol. Rdt. 91%, F

128°C.  $^1\text{H}$  RMN:  $\delta$ (ppm) 2.70 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3.43 (s, 2H, H(2)); 3.63 (s, 9H, 3  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^1$ ); 5.46 (t, 1H, H(3)); 5.77 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}_2(\text{R}^2)$ ); 6.20 (t, 1H, H(4)); 6.88 (m, 5H arom  $\text{R}^1$ - $\text{R}^2$ ).

## Bibliographie

- 1 N. El Alami, C. Belaud et J. Villières, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 59.
- 2 C. Prevost, P. Miginiac et L. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. France*, (1966) 704.
- 3 (a) E.I. Negishi, J.H. Brewster (Ed.), *Aspects Mech. Organométal. Chem.*, Plenum, New York, 1978, p. 285; (b) J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer Verlag, Berlin, 1980.
- 4 A. Hosomi, H. Hashimoto et H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 21 (1980) 951.
- 5 (a) A. Haider, *Synthesis*, (1985) 271; (b) B. Kirschleger et R. Queignec, *ibid.*, (1985) 926.
- 6 I. Kawajima, E. Nakamura et H. Hashimoto, *Org. Synth.*, 61 (1984) 122.
- 7 N.I. Kotchechkov, N.I. Cheverdina et I.E. Palec, *Bull. Soc. Chim. France*, (1963) 1472.
- 8 F. Barbot, L. Poncini, B. Randrianselina et P. Miginiac, *J. Chem. Res. (M)*, (1981) 4010.
- 9 (a) H. Gilman et R.H. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* 63, (1941) 2046; (b) T. Shono, I. Nishigichi et M. Sasaki, *ibid.*, 100 (1978) 4314; (c) C. Petrier, J.C. Sousa Barbosa, C. Dupuy et J.L. Luche, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 5761; (d) C. Petrier, J.L. Luche et C. Dupuy, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 3463; (e) P. Petrier, J. Einhorn et J.L. Luche, *ibid.*, 26 (1985) 1449.
- 10 N. El Alami, C. Belaud et J. Villières, *J. Organomet. Chem.*, 319 (1987) 303.
- 11 (a) D.A. Shirley, *Org. Reactions*, 8 (1954) 28; (b) M.W. Rathke, *ibid.*, 22 (1975) 423.
- 12 P.L. Bayless et C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (1954) 2306.
- 13 Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, T. Tsubaki et Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 5559.
- 14 (a) T. Sato, K. Naruse, M. Enokiya et T. Fujisawa, *Chem. Lett.* (1981) 1135; (b) E. Negishi, V. Bacheri, S. Chatterjee, F.T. Luo, J.A. Miller et A.T. Stoll, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 5181.
- 15 (a) M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. France*, (1974) 1962; (b) C. Bouchoule et P. Miginiac, *C.R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, 226 (1968) 1614.
- 16 N. Goasdoué et M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, 71 (1974) 325.
- 17 E. Ohler, K. Reninger et U. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 9 (1970) 457.
- 18 G. Schlewer, J.L. Stampf et C. Benezra, *J. Med. Chem.*, 23 (1980) 1031; N.D. Heindel et J.A. Minatelli, *J. Pharm. Sci.* 70 (1981) 84; K.H. Lee, T. Ibuka, S.H. Kim, B.R. Vestal, I.H. Hall et E.S. Huang, *J. Med. Chem.* 18 (1975) 812; G.A. Howie, I.K. Stamos et J.M. Cassady, *ibid.*, 19 (1976) 309; A. Rosowsky, N. Papathanasopoulos, H. Lazarus, G.E. Foley et E.J. Modest, 17 (1974) 672; B. Marchand et C. Benezra, *ibid.*, 25 (1982) 650; G.P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini et A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 4108; W. Gajewski et G. Ruecker, *Arch. Pharm.*, 316 (1983) 256; G. Ruecker et W. Gajewski, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, 20 (1985) 87; S. Huneck, K. Schreiber, C. Schulze et G. Sembdner; *Brevet Ger (East)* 112, 884 (C.I. A01n) 12/05/1075; *Appl.* 176130, 22/01/1974; *Chem. Abstr.*, 084-116942.